

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09727

研究課題名(和文) CpGアイランドメチル化形質陽性腎細胞がんの個別化治療開発

研究課題名(英文) Development of personalized therapy for patients with CpG island methylator phenotype renal cell carcinoma

研究代表者

北村 寛 (Hiroshi, Kitamura)

富山大学・学術研究部医学系・教授

研究者番号：00404674

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：腎細胞がんの手術検体を採取しDNAを抽出、高速液体クロマトグラフィーを基盤とするDNAメチル化定量システムを用いて、CpGアイランドメチル化形質判定を行った。合計383症例を登録し、現在までに192例の解析を完了した。R5年度上半期にすべての症例の解析を完了の予定である。現在それぞれに対しての予後や病理学的特徴を調査中で、今後本システムの判定との関連性を検討する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多層オミックス統合解析により同時に同定したコンパニオン診断マーカーと治療標的を用いることで、転移・再発を来しやすい難治がんである腎細胞がん症例を、診断と予後予測システムを確立し得た。またCIMP陽性症例に対する新規治療を樹立するための基盤となる知見を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：After obtaining written explanation and consent, surgical specimens were collected from patients scheduled for surgery for renal cell carcinoma and DNA was extracted using a DNA methylation quantification system based on high performance liquid chromatography [HPLC]. CpG island methylator phenotype [CIMP] determination was performed. A total of 383 cases were enrolled and 192 analyses have been completed to date. HPLC and CIMP determination of all cases will be completed in the first half of 2023. The prognostic and pathological characteristics of each case are currently being investigated and the relevance to CIMP determination will be examined in the future.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：腎細胞がん CpGアイランドメチル化形質 コンパニオン診断

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

腎細胞がんは健診の超音波検査等で診断され、対側腎の機能が正常であれば早期に手術適応になり、予後良好である場合が多いが、一旦転移・再発を来すと難治で、予後良好症例と予後不良症例の差異が激しいがん種である。遠隔転移をきたしてから診断されることも多く、治療に困難を極める。さらに、*VHL*・*PBRM1* 遺伝子等の体細胞変異が高頻度であるなど、他の多くの固形腫瘍と遺伝子変異スペクトラムを異にしており、腎細胞がん独自の治療標的の同定が求められる。現在までに実地に導入されている血管内皮細胞増殖因子 (Vascular endothelial growth factor [VEGF]) 阻害剤や免疫チェックポイント阻害剤等でも腎細胞がん治療のブレイクスルーが達成されたとはいえない。以上より、転移・再発を高頻度に来たす悪性度の高い腎細胞がん症例を対象とした、個別化医療開発が急務である。

また近年、解析技術の進歩に伴い、多数のがん症例の手術検体等病理組織検体において、分子異常をゲノム網羅的に解析し、その結果を予断なく俯瞰して、がんの発生に重要な寄与をなし診断マーカー・治療標的となる分子を探索するオミックス解析が行われるようになった。特に、ゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム・プロテオーム等、多層のオミックス情報の統合解析によりコンパニオン診断マーカーと治療標的を同時に同定する研究戦略は理にかなっており、さまざまながん種での研究開発が展開されつつある。

2. 研究の目的

本研究では、多層オミックス統合解析により同時に同定したコンパニオン診断マーカーと治療標的を用いることで、転移・再発を来たしやすい難治がんである腎細胞がん症例の、治療のブレイクスルーを創出し治療成績の向上を目標として掲げ、腎細胞がん手術材料より組織検体を採取し、CIMP (CpG island methylator phenotype [CpG アイランドメチル化形質]) 診断基準の予後予測に関する信頼度の前向き検証を行うこととした。高速液体クロマトグラフィーを基盤とする DNA メチル化診断システムを用いて新たに開発した診断基準で予後予測し、CIMP 陽性症例 に対する新規治療を樹立するための基盤となる知見を得ることが目的である。

3. 研究の方法

腎細胞がんに対して手術予定の患者を対象に、文書による説明・同意を得た後に手術検体を採取し、DNA を抽出する。高速液体クロマトグラフィー (high performance liquid chromatography [HPLC]) を基盤とする DNA メチル化定量システムを用いて、これまでに我々が開発した腎細胞がんの CIMP 診断基準 (Tian Y, BMC Cancer 14: 772, 2014) および予後予測の信頼度に関する前向き検証を行う。

4. 研究成果

1) 検体数と解析状況

本研究は 12 施設の多施設共同研究として実施し、富山大学附属病院の臨床・疫学研究等に関する倫理審査委員会にて承認され、各参加施設での倫理審査委員会でも承認された。R4 年 3 月 31 日までに 10 施設より 384 例の登録があり、検体採取、保存を行った(表)。DNA 抽出が可能であった症例は 382 症例であり。DNA 抽出は全検体で終了した。

施設名	検体数
富山大学附属病院	83

筑波大学附属病院	73
広島大学病院	60
大分大学医学部附属病院	54
帝京大学医学部附属病院	49
九州がんセンター	19
奈良市民病院	15
宮崎県立宮崎病院	11
高岡市民病院	10
上越総合病院	5
市立砺波総合病院	4
合計	383

表 参加施設と症例数

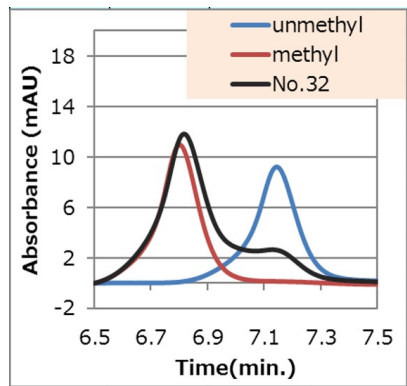
2)HPLC と CIMP 判定

192 症例において HPLC と CIMP 判定を完了した。

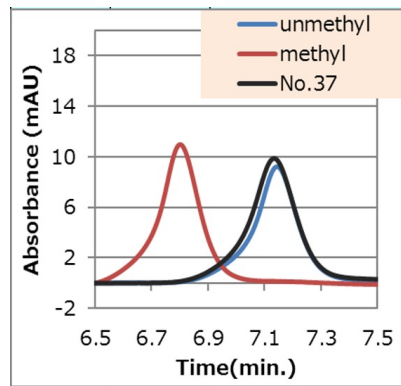
HPLC ピーク性状の典型的パターンを図に示す。

3)HPLC パターンおよび CIMP の割合と今後の予定

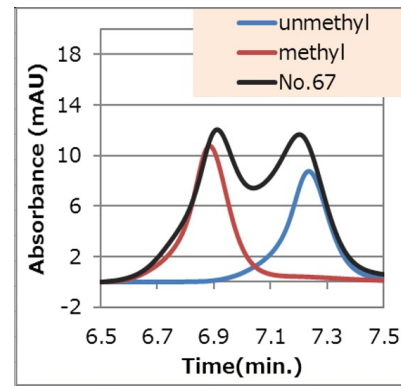
ピーク性状の解析では単峰 58 症例、2 峰 12 症例、ショルダー 27 症例、ブロード 95 症例であった。R5 年度上半期にすべての症例の HPLC と CIMP 判定を完了の予定である。現在それぞれに対する予後や病理学的特徴を精査中である。



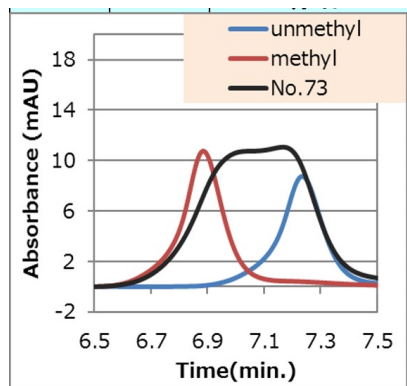
Unmethyl単峰



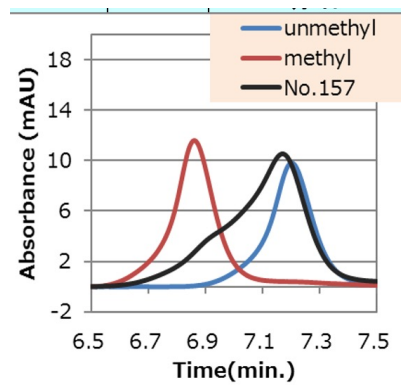
Methyl単峰



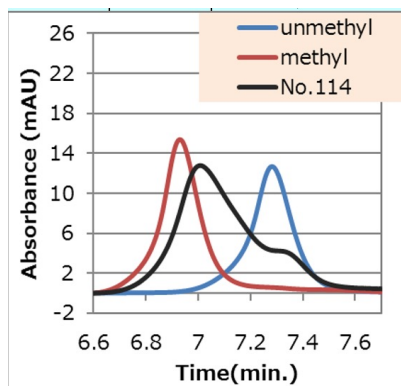
二峰



ブロード



Unmethyl単峰+ショルダー



Methyl単峰+ショルダー

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Kitamura H
2. 発表標題 Systemic therapy for genitourinary cancers
3. 学会等名 第19回日本臨床腫瘍学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kitamura H
2. 発表標題 Is It Time to Incorporate of Molecular Markers into Prognostic Models in mRCC?
3. 学会等名 18th Urological Association of Asia Congress（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kitamura H
2. 発表標題 Development of personalized therapy for patients with clinicopathologically aggressive CpG island methylator phenotype clear cell RCC
3. 学会等名 East Asia Urologic Oncology Group Symposium（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kitamura H
2. 発表標題 Systemic therapy for genitourinary cancers
3. 学会等名 第20回日本臨床腫瘍学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	新井 恵史 (Arai Eri) (40446547)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・准教授 (32612)	
研究 分担者	西山 直隆 (Nishiyama Naotaka) (70619030)	富山大学・学術研究部医学系・講師 (13201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------